

# Aggregatibacter actinomycetemcomitans: Patógeno importante en la periodontitis

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Important pathogen in periodontitis

## Resumen

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* es un patógeno muy estudiado en los cuadros clínicos de periodontitis, siendo ya identificada a principio del siglo XX; con los años ha sufrido cambios en su denominación y se han descubierto múltiples factores de virulencia que lo hacen un patógeno importante en la enfermedad periodontal, específicamente en la periodontitis agresiva localizada. Esta revisión tratará de explicar su morfología, factores de virulencia, cultivo y demás características de importancia.

**Palabras claves:** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Virulencia, Periodontitis

## Abstract

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is a pathogen extensively studied in the clinical conditions of the Periodontitis, already identified in the early twentieth century. Over the years it has undergone changes in its denomination and multiple virulence factors that make it an important pathogen in the periodontal disease have been discovered, specifically in the localized Aggressive Periodontitis. This review tries to explain its morphology, virulence factors, culture and other important characteristics.

**Key words:** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Virulence, Periodontitis

Donald Ramos Perfecto,<sup>1</sup>  
Hilda Moromi Nakata,<sup>2</sup> Elba  
Martínez Cadillo,<sup>3</sup> Alejandro  
Mendoza Rojas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Profesor Auxiliar, Dpto de C. Básicas. Laboratorio de Microbiología UNMSM

<sup>2</sup> Profesor Principal Dpto. de C. Básicas. Laboratorio de Microbiología UNMSM

<sup>3</sup> Profesor Asociado Dpto. de C. Básicas. Laboratorio de Microbiología UNMSM

Correspondencia:

CD Donald Ramos Perfecto  
Facultad de Odontología Universidad Nacional  
Mayor de San Marcos  
Av. Germán Amézcaga s/n, Lima, 1 Perú  
E-mail: dramos\_37@hotmail.com

Fecha de recepción: 31-07-10

Fecha de aprobación: 08-11-10

## Introducción

La enfermedad periodontal presenta una etiología multifactorial, siendo el factor bacteriano de gran importancia y de ellos el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), es el patógeno de mayor relevancia en la Periodontitis Agresiva Localizada (PAL).<sup>1,3</sup> Así también esta relacionada con todas las periodontitis asociadas a biofilm.

*A. actinomycetemcomitans*, patógeno oportunista, ha sido aislado de pacientes con actinomicosis, endocarditis infecciosa, osteomielitis, glomerulonefritis, endoftalmitis, neumonía, absceso cerebral y hepático, siendo en algunos casos, causante predominante en estas patologías.<sup>4,6</sup> Así también *A. actinomycetemcomitans* con otras bacterias periodontales, podrían ser un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovascular<sup>7</sup> ya que han sido encontrado en placas ateromatosas de arterias coronarias

La revisión se basó en publicaciones de artículos científicos de diversas bases de datos, complementándola con libros especializados para establecer las caracte-

terísticas morfológicas, bioquímicas, patogénicas y de crecimiento, para su identificación, relación con patologías periodontales y los posibles pasos en el tratamiento y control de los procesos periodontales en donde está implicado.

## Características:

### Taxonomía

Este microorganismo fue aislado por primera vez por Klinger en 1912, quien lo denominó *Bacterium actinomycetemcomitans*, luego Lieske en 1921 lo mencionó como *Bacterium comitans*; Topley y Wilson en 1929, con el nombre más conocido: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.<sup>8,9</sup> Neils y Mogens en el 2006, según estudios de ADN, encuentran gran similitud en cuatro bacterias *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *H. paraphrophilus* y *H. segnis*, conformando estos un nuevo género llamado *Aggregatibacter*, perteneciente a la familia Pasteurellacea.<sup>10</sup>

### Morfología y estructura

Es un cocobacilo, de 0.4-0.5x1.0-1.5 um, no móvil,<sup>8</sup> no esporulado, capsulado<sup>11</sup>, con fimbrias<sup>12</sup>, anaerobio facultativo que desarrolla mejor en condicio-

nes de anaerobiosis.<sup>13</sup> Su pared celular presenta las llamadas endotoxinas o lipopolisacáridos típico de una bacteria gram negativa.

### Factores de virulencia

Presenta fimbrias, vesículas, así como produce un material amorfo extracelular proteico, que le permite adherirse a las células huésped.<sup>12,14</sup> Siendo esta adherencia el primer paso de todo proceso infeccioso.

**Leucotoxina:** Es un miembro de la familia RTX (Repeats in toxin), el operón de esta leucotoxina esta constituida por 4 genes *ltxC*, A, B, D, en orden de transcripción siendo el *ltxA*, la porción activa de la toxina. Tiene actividad citolética en polimorfonucleares, leucocitos, macrófagos, penetrando y formando poros transmembranosos, que producen pérdida de potasio intracelular, con un resultado fatal para la célula. Su nula acción, sobre determinadas células como epitelio, fibroblastos, plaquetas, eritrocitos, esta comprobado de estudios in vitro.<sup>8,9,15,16</sup>

**Toxina de distensión citolética (CDT):** Esta toxina es codificada por el operón *cdtABC*, e inhibe la progresión del ciclo

celular en G2, llevándola a una apoptosis celular. Así también puede inhibir la proliferación de linfocitos CD4, impidiendo una respuesta adecuada del sistema inmune.<sup>17</sup>

**Endotoxina (LPS):** Es una toxina sumamente activa, causando reabsorción ósea, activando macrófagos para que estimulen, produzcan IL1-B y factor de necrosis tumoral alfa, mediadores de la inflamación y reabsorción ósea.<sup>9,8,3</sup>

**Proteínas unidas a los receptores Fc:** La región Fc de la inmunoglobulina, se une a proteínas de superficie de la bacteria, haciendo que el complemento no cumpla su función citotética, ni se lleve una adecuada opsonización para la fagocitosis.<sup>18</sup>

**Proteína similar a GROE1 (64 Kda.):** es una proteína con acción osteolítica identificado en la mayoría de pacientes con PAL.

**Colagenasa:** enzima capaz de deteriorar el tejido conectivo del periodonto.<sup>8,3</sup>

**Citotoxinas:** inhiben la proliferación de fibroblastos y la capacidad del huésped de sintetizar colágeno, para la recuperación de los tejidos.<sup>9</sup>

**Epiteliotoxinas:** Destruye hemidesmosomas de la unión intercelular, siendo un mecanismo de invasión y profundización de la infección.<sup>8,3</sup>

**Alteraciones locales inmunitarias:** *A. actinomycetemcomitans* está asociado a la activación temprana de los linfocitos T supresores, así como de inhibición de inmunoglobulinas IgG, IgM por células B. Estos mecanismos no están muy bien definidos.<sup>9,8</sup>

Otros factores que podrían aumentar su virulencia, son la producción de bacteriocinas, que producen un antagonismo bacteriano contra *Streptococcus mutans*<sup>11</sup> y otros microorganismos de la cavidad oral. Altera la quimiotaxis de neutrófilos, ya que producen una molécula de bajo peso molecular, que inhibe la sustancia quimioatrayente FMLP. Produce intraleucocitariamente catalasa y superóxido dismutasa inhibiendo la destrucción intracelular así también presenta plásmidos y bacteriofagos.<sup>8</sup>

### Fisiopatología

En el biofilm dental se han encontrado más de 700 tipos bacteriano,<sup>19</sup> siendo uno de ellos, *A. actinomycetemcomitans*, una bacteria residente del surco gingival. Su agresividad se debe a muchos factores de virulencia ya mencionados, que actuando en un huésped con algún grado de susceptibilidad, activa su me-

canismo de proliferación y destrucción, causando un gran daño al periodonto,<sup>12</sup> pero no todos las cepas tienen la misma importancia sino las que presentan ciertas características, como una mayor activación de su leucotoxina<sup>16</sup>, que tiene dos funciones bien marcadas, daño de células de defensa y reabsorción ósea. El daño producido por esta bacteria es rápida, más aun si se acompaña de abundante biofilm alrededor del diente, llegando a deteriorar el periodonto con formación de bolsa periodontal, pérdida de inserción, amplia movilidad del diente y con el tiempo pérdida de este, típico caso de una PAL<sup>9</sup>

### Aislamiento bacteriano

El A.a es una típica bacteria que puede crecer en medio enriquecidos como Agar sangre, chocolate, suplementado con hemina, vitamina K y menadiona, en condiciones de CO<sub>2</sub> al 5-10 %<sup>20</sup> o anaerobiosis

Hay muchos medios que han permitido aislar la bacteria de forma selectiva, como el de Socransky, Medio MGB<sup>20</sup>(bacitracina, verde de malaquita), el de Slots, Medio TSBV<sup>13</sup> (bacitracina, vancomicina), el de Slots modificado medio A<sup>21</sup>(TSBV con espiramicina, Ac. fusídico y carbenicilina) y el de Dentaid-1<sup>21</sup> (BHIA, Vancomicina).

El aislamiento de *A. actinomycetemcomitans* empieza con una toma de muestra de placa subgingival, con un cono de papel estéril N° 30 o 40, se deja por 60 seg., luego se retira y se coloca en un medio de transporte como, VMGA III<sup>22</sup> (Viability Maintaining Microbiostatic Medium III, Anaerobically Prepared), RTF<sup>22</sup> (Reduced Transport Fluid), o BHIB (Brain Heart Infusion Broth). El procesamiento deber realizarse en lo posible a los pocos minutos. sembrando en un medio selectivo tipo TSBV y incubándolo en anaerobios a 37 °C x 5-7 días. A la observación con microscopio estereoscópico, las colonias tienen aproximadamente de 0.5 – 1 mm de diámetro son de forma circular, bordes irregulares, convexa, con una estrella de 6 puntas en el centro,<sup>13,9,8</sup> a la coloración Gram, se observan como cocobacilos Gram negativos., se complementa esta observación con pruebas de oxidasa y catalasa.<sup>13,8</sup>

Para profundizar en el estudio de *A. actinomycetemcomitans* se puede biotipar haciendo pruebas de fermentación de carbohidratos, dextrina, maltosa, manitol y xilosa.<sup>23,25</sup>

Las pruebas serológicas se realizan para identificar los 7 serotipos (A – G).<sup>26,28</sup>

Pruebas moleculares como PCR convencional y en tiempo real, son usados por ser muy sensibles y específicos para el diagnóstico de microorganismos.<sup>29,30</sup>

### *A. actinomycetemcomitans* y su relación con la PAL

*A. actinomycetemcomitans* está presente en aproximadamente 95 % de las lesiones periodontales en pacientes con PAL,<sup>8</sup> aunque hay estudios que muestran porcentajes menores. En el Perú no se tiene un valor de la prevalencia de PAL. En USA, la prevalencia es aproximadamente de 0,5 %, en Brasil de 3,7 % en población adolescente entre 15-16 años, y en Nigeria presenta una prevalencia de 0,8 %.<sup>9</sup>

Así también se ha podido determinar que la población negra presenta mayor prevalencia que la blanca. Siendo la cepa de *A. actinomycetemcomitans* JP2, gran productora de leucotoxina, generalmente aislada. Por estudios de serología se a podido determinar que el serotipo B es la predominante en la PAL<sup>27</sup> y el serotipo C en pacientes sanos.<sup>28</sup>

*A. actinomycetemcomitans* pertenece al grupo HACEK (*H. aphrophilus*, *A. actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *E. corrodens* y *Kingella Kingae*), que puede diseminarse de una PAL por vía hematogena o por secreciones a diversos órganos, produciendo en ellos, endocarditis,<sup>5</sup> glomerulonefritis<sup>4</sup>, neumonía, osteomielitis, abscesos.<sup>6</sup>

Es de importancia mencionar la transmisión del *A. actinomycetemcomitans* de padres a hijos, ya que estudios de biotipos y serotipos bacterianos en los componentes de la familia, han demostrado un contagio de tipo intrafamiliar.<sup>25,28,31</sup>

### Tratamiento mecánico y antimicrobiano para *A. actinomycetemcomitans*

El tratamiento mecánico se basa en la fase I de la terapia periodontal, la cual consiste en la eliminación de placa y tártaro supra y subgingival, así como un alisado de la superficie radicular, para evitar superficies rugosas que permitan mayor retención de placa. Instruir al paciente en el control de placa por debajo del 20 % del índice de higiene según O'leary y de una reevaluación periódica de su caso.<sup>3,8,32</sup> En la terapia antimicrobiana local se recomienda clorhexidina al 0,12 % ó 0,2 % 2 veces al día por un periodo de 10-14 días.<sup>8,32,33</sup> Para la terapia sistémica, la doxiciclina, ciprofloxacino, metronidazol, azitromicina<sup>34</sup> (500mg 1ra dosis, seguida de 4 dosis de 250mg/día),

y la tetraciclina<sup>35</sup> son la elección, siendo esta última utilizada en dosis de 250 mg cada 6 horas por 14 a 20 días.<sup>3</sup> En lo que concierne a utilizar combinaciones de antibióticos, han dado muy buenos resultados amoxicilina 500mg con metronidazol 250mg c/ 8 h por 7 días<sup>32</sup> o ciprofloxacino con metronidazol.<sup>36</sup>

## Discusión

*A. actinomycetemcomitans* es un microorganismo muy virulento, por lo cual autores como Slots<sup>24</sup>, Yang<sup>27</sup>, Zambon<sup>12</sup>, lo consideran como el patógeno predominante y de mayor importancia en la PAL y en menor proporción en la periodontitis crónica, concordando con Armitage<sup>1</sup> y Jardim Junior<sup>2</sup>, que comparan las características microbiológicas de la periodontitis crónica y agresiva.

Investigadores como Henderson<sup>9</sup> y Jardim-Junior<sup>2</sup> mencionan que la Leucotoxina del *A. actinomycetemcomitans* es el factor de virulencia de mayor importancia, concordando con Zambon<sup>12</sup> y Papone<sup>3</sup>, que mencionan que esta toxina presenta letalidad para leucocitos e inducir reabsorción ósea.

Avila-campos<sup>11</sup> y Zambon<sup>12</sup> en sus investigaciones, mencionan la presencia de cápsula en *A. actinomycetemcomitans* pero no definen bien su importancia, salvo su característica de permitir la adherencia a células. Henderson<sup>9</sup> reporta que esta cápsula esta constituida de polisacáridos y su posible rol seria la evasión del sistema inmune, así como un serotipo específico capsular participaría en la estimulación osteoclástica.

El medio de cultivo selectivo más utilizado es el de Slots<sup>13</sup>, aunque según Alsina<sup>21</sup>, el medio Dentaaid-1, es más económico y de igual a mayor capacidad de aislar el A.a, con los inconvenientes de no observar muy bien las típicas características observada en el TSBV.

Kulek<sup>35</sup> y Horz<sup>36</sup>, mencionan la resistencia del *A. actinomycetemcomitans* a la Penicilina y Clindamicina. sugiriendo el uso de la Tetraciclina 250mg c/6 horas por 14 días. Así también Walker<sup>34</sup>, recomienda utilizar Azitromicina. con dosis de ataque de 500mg, seguido de 250mg/día, por 4 días en adulto. La combinación de Amoxicilina más Metronidazol, puede controlar e incluso erradicar este microorganismo.

## Conclusiones

*A. actinomycetemcomitans* es un patógeno cuya virulencia se debe a factores

estructurales, producción de toxinas y enzimas, así como su capacidad para alterar la respuesta inmune.

. Para el aislamiento in-vitro se debe utilizar medios selectivos como el TSBV y en condiciones de anaerobiosis.

. Para la erradicación de la bacteria, la Fase I del tratamiento periodontal es esencial complementada con el uso de antimicrobianos de tipo local o sistémico.

## Referencias bibliográficas

1. Armitage GC, Comparison of the Microbiological features of Chronic and Aggressive Periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;53:70-88.
2. Jardim Junior EG, Bosco JMD, Lopes AM, Landucci LF, Jardim ECG, Carneiro SRS. Occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in patients with Chronic Periodontitis, Aggressive Periodontitis, Healthy subjects and children with Gingivitis in two cities of the state of Sao Paulo, Brazil. *J appl Oral Sci*. 2006;14(3):153-156.
3. Papone VY, Morteo G. Un Patógeno Periodontal Virulento *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Actas Odontol* 2005;2(1):43-50.
4. Viillard JF, Bonnet S, Couzi L, Deminiere C, Miossec V, Mercie P. Glomerulonephritis caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Mimicking c- Anca- Positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:663-665.
5. Schack SH, Smith PW, Penn RG, Rapoport JM. Endocarditis caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol*. 1984;20(3):579-581.
6. Garland SM, Prichard MG, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* causing a Mediastinal abscess. *Thorax* 1983;38:472-473.
7. Jardim EG, Marcelino SL, Feitosa ACR, Romito GA, Avila-Campos MJ. Quantitative detección of Periodontopathic bacteria in Atherosclerotic Plaques from Coronary Arteries. *J Med Microbiol*. 2009;59:1568-75.
8. Gillespie SH, Hawkey PM. Principles and Practice of Clinical Bacteriology, 2da edición. England: John Wiley & sons, Ltd. 2006:273-279.

9. Henderson B, Wilson M, Sharp L, Ward JM. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Med Microbiol*. 2002;51:1013-1020.
10. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophillus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov. and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006;56:2135-2146.
11. Avila-Campos MJ, Simionato MRL, Cai S, Mayer MPA, De Lorenzo JL, Zelante F. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: other possible factors. *Pesq Odont Bras*. 2000;14(1):05-11.
12. Zambon JJ, Umamoto T, De Nardin E, Nakazawa F, Christerson LA, Genco RJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of Human Periodontal Disease. *Adv Dent Res*. 1988;2(2):269-274.
13. Slots J. Selective Medium for isolation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol*. 1982;15(4):606-609.
14. Gasparetto A, Arana-Chavez VE, Avila-Campos MJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* attached to oral epithelial cells: Stability and Ultrastructural Aspect. *Pesq Odont Bras*. 2000;14(4):311-318.
15. Gaetti-Jardim Jr. E, Wahasugui TC, Tomazinho PH, Marques MM, Nakano V, Avila-Campos MJ. Distribution of Biotypes and Leukotoxic activity of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Isolated from Brazilian patients with Chronic Periodontitis. *Brazilian J Microbiol*. 2008;39:658-663.
16. Rabie G, Lally ET, Shenker BJ. Immunosuppressive Properties of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Leukotoxin. *Infect Immun*. 1988;56(1):122-127.
17. Ando ES, De-Gennaro LA, Favari M, Dirienzo JM, Mayer MPA. Immune response to Cytolethal Distending Toxin of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Periodontitis Patients. *J Periodont Res*. 2010;45 : 471-80.

18. Mintz KP, Fives-Taylor PM. Identification of an immunoglobulina Fc receptor of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Infect Immun. 1994;62(10):4500-4505.
19. Periasamy S, Kolenbrander PE, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Builds mutualistic Biofilm communities with Fusobacterium nucleatum and Veillonella species in saliva. Infect Immun. 2009;77(9):3542-51.
20. Van Steenberghe TJM, Van Winkelhoff AJ, Vander Mispel L, Vander Velden U, Abbas F, De Graaff J, Comparison of two selective media for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Clin Microbiol. 1986;24(4):636-638.
21. Alsina M, Olle E, Frias J. Improved low-cost selective culture medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. 2001;39(2):509-513.
22. Van Steenberghe TJM, Petit MDA, Tjihof CJ, Van Winkelhoff AJ, Vander Velden V, De Graaff J. Survival in transport media of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in Human subgingival samples. Oral Microbiol Immunol. 1993;8:370-374.
23. Hollis DG, Sottnek FO, Brown WJ, Weaver RE. Use of the rapid fermentation test in determining carbohydrate reactions of fastidious bacteria in clinical laboratories. J Clin Microbiol. 1980;12(4):620-623.
24. Slots J, Reynold HS, Genco RJ, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Human Periodontal Disease: Across-sectional Microbiological Investigation. Infect Immun. 1980;29(3):1013-1020.
25. Avila-Campos MJ, Carvalho MAR, Zelante F. Distribution of Biotypes and antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Oral Microbiol Immunol. 1995;10:382-384.
26. Takada K, Saito M, Tsuzukibashi O, Kawasashima Y, Ishida S, Hirasawa M. Characterization of a new serotype g isolate of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Molecular Oral Microbiol. 2010;25:200-206.
27. Yang HW, Asikainen S, Dogan B, Suda R, Lai CH. Relationship of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Serotype B to aggressive Periodontitis: Frequency in Pure cultured isolates. J Periodontol. 2004; 75(4):592-599.
28. Asikainen S, Lai CH, Alaluusua S, Slot J. Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotypes in Periodontal Health and Disease. Oral Microbiol Immunol. 1991;6:115-118.
29. Abiko Y, Sato T, Mayanagi G, Takahashi N. Profiling of subgingival plaque Biofilm microflora Periodontally Healthy subjects and from subjects with Periodontitis using quantitative real-time PCR. J Periodont Res. 2010;45:389-95.
30. Flemming TF, Rudiger S, Hofman U, Schmidt H, Plaschke B, Stratz A. Identification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subgingival plaque by PCR. J Clin Microbiol. 1995;33(12):3102-15.
31. Rego ROCC, Spolidorio DMP, Salvador SLS, Cirelli JA. Transmisión of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Between Brazilian women with severe chronic Periodontitis and their children. Braz Dent J. 2007;18(3):220-24.
32. Jhonson JD, Chen R, Lenton PA, Zhang G, Hinrichs JE, Rudney JD. Persistence of extracrevicular bacterial reservoirs after treatment of Aggressive Periodontitis. J Periodontol. 2008;79(12):2305-12.
33. Thrower Y, Pinney RJ, Wilson M, Susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* biofilms to oral antiseptics. J Med Microbiol. 1997;46 : 425-429.
34. Walker CB, Karpinia K, Baehni P. Quimioterapia: Antibióticos y otros antimicrobianos. Periodontol 2000 (Ed. Esp) 2005;11:146-165.
35. Kulek EM, Lenkeit K, Chenauk S, Meyer J. Antimicrobial susceptibility of Periodontopathogenic Bacteria. J Antimicrob Chemother. 2008;61:1087-91.
36. Horz HP, Conrads G. Diagnosis and anti-infective therapy of Periodontitis. Exper Rev Anti Infect Ther. 2007;5(4):703-715.